CELIAKIJOS IR 1 TIPO CUKRINIO DIABETO RYŠYS

Kamilė Antanavičiūtė, Rūta Šarkūnaitė

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: celiakija, 1 tipo cukrinis diabetas, komorbidiskumas, dažnis, gydymas, begliutenė dieta.

Santrauka

Celiakija – tai autoimuninis plonųjų žarnų uždegimas, sukeltas Th-1 limfocitų hiperreakcijos į kviečiuose, rugiuose bei miežiuose esantį baltymą gliadiną bei lemiantis gleivinės gaurelių atrofiją, kriptų hiperplaziją ir malabsorbciją. Nustatyta, jog sergantys šia liga yra linkę sirgti 1 tipo cukriniu diabetu (CD), nes abi ligas sieja bendra genetinė kilmė. Pasaulyje celiakijos dažnis 1 tipo CD sergančiųjų populiacijoje yra nuo 5 iki 16 kartų didesnis, nei bendrojoje. Dažnai celiakija sergant 1 tipo CD yra asimptominė, tačiau, jos negydant, stebima bloga glikemijos kontrolė, didesnė kardiovaskulinių ligų rizika, didėja diabeto komplikacijų pasireiškimo rizika jaunesniame amžiuje. Šiuo metu nėra bendrosios nuomonės dėl celiakijos diagnozavimo ir gydymo taktikos sergant 1 tipo CD. Pagrindinis celiakijos gydymo būdas bendrojoje populiacijoje yra ilgalaikė begliutenė dieta, todėl šis gydymas rekomenduojamas ir sergantiesiems abiem minėtomis ligomis, tačiau laikantis šios dietos, sergantieji 1 tipo CD turi būti prižiūrimi gydytojų endokrinologo ir dietologo.

Tyrimo tikslas – išanalizuoti mokslinėje literatūroje aprašytą celiakijos ir 1 tipo cukrinio diabeto ryšį.

Tyrimo metodika. Atlikta sisteminė literatūros apžvalga, naudojantis PubMed, ScienceDirect duomenų bazėmis, nagrinėjant straipsnius apie celiakinę ligą ir 1 tipo cukrinį diabetą. Atrinkti ir išanalizuoti 23 straipsniai.

Rezultatai. Atlikti tyrimai patvirtina didesnę celiakijos pasireiškimo dažnį tarp sergančiųjų 1 tipo CD, lyginant su sveikąja populiacija.

Išvadas

Celiakija – tai autoimuninis plonųjų žarnų uždegimas, sukeltas Th-1 limfocitų hiperreakcijos į kviečiuose, rugiuose bei miežiuose esantį baltymą gliadiną, sudėtyje turintį gliutamino ir prolino aminorūgščių. Šiam baltymui patekus į organizmą, B limfocitai, aktyvinti Th-1 limfocitų, išski-

ria specifinius imunoglobulinus – antikūnius prieš audinių transgliutaminazę (aTG2), endomiziumą (EmA) ir deamidintą gliadino peptidą (aDGP) [1] bei aktyvina uždegiminių citokinių (gama interferono, tumoro nekrozės faktoriaus) išsiskyrimą. Tai sukelia gleivinės gaurelių atrofiją, kriptų hiperplaziją ir klinikinį malabsorbcijos pasireiškimą. Celiakija yra viena iš dažniausiai nustatomų žarnyno uždegiminių ligų ir jos paplitimas siekia iki 1 proc. visame pasaulyje. Vis dažniau nustatoma, jog sergantys šia liga yra linkę sirgti ir kitomis autoimuninėmis ligomis: skydliaukės sutrikimais (Hashimoto tiroiditas, Grave's liga), reumatoidiniu artritu ir, dažniausiai, 1 tipo cukriniu diabetu (CD) [2]. 1 tipo CD – tai autoimuninė kasos beta ląstelių destruktacija, pasireiškianti absoliučiu insulino stygiu. Abi šios ligos pažeidžia įvairias organų sistemas, stipriai paveikia sergančiojo gyvenimo kokybę bei galimai didina mikrovaskulinių diabeto komplikacijų išsivystymo riziką [3].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti mokslinėje literatūroje aprašytą celiakijos ir 1 tipo cukrinio diabeto ryšį.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta sisteminė literatūros apžvalga, naudojantis PubMed, ScienceDirect duomenų bazėmis, nagrinėjant straipsnius apie celiakinę ligą ir 1 tipo cukrinį diabetą. Atrinkti ir išanalizuoti 23 straipsniai.

Tyrimo rezultatai

Celiakijos ir 1 tipo cukrinio diabeto etiopatogenetinis ryšys. Celiakijos etiopatogeneze susideda iš keleto veiksnių: genetinės predispozicijos, autoimunitinio atsako bei aplinkos veiksnio – gliuteno. Pastaraisiais metais atliekami tyrimai rodo, jog celiakiją ir 1 tipo CD sieja vienas iš patogenezinių veiksnių: bendra genetinė kilmė. Už 1 tipo CD pasireiškimą atsakingas II žmogaus leukocitų antigenų klasės HLA (angl. Human leukocyte antigens class II) DR, DQ ir DP lokusai, esantys 6p21 chromosomoje. Didžiausia 1 tipo CD rizika tenka asmenims, kurių šioje chromosomoje yra DR3-DQA1*0501 - DQB1*02:01 ir DR4-DQA1*03:11 – DQB1*03:02 haplotipų aleliai. Nustatyta, jog tie patys haplotipai atsakingi ir už celiakijos išsivystymą [3-5].

Abi ligas sieja ir ne HLA genai: PTPN22 bei CTLA4 [6].

Epidemiologija. Pasaulyje atliktuose tyrimuose celiakijos dažnis 1 tipo CD sergančiųjų populiacijoje yra nuo 5 iki 16 kartų didesnis nei bendrojoje [7]. Pasireiškimo dažnis skirtinguose žemynuose varijuoja. Remiantis histopatologinio tyrimo rezultatais, celiakija sergančiųjų 1 tipo CD populiacijoje Europoje pasireiškia nuo 3,2 iki 10,4 proc., Azijoje – 6,2 proc., Australijoje – 7,7 proc., Šiaurės Amerikoje – 1,9 proc., Pietų Amerikoje nuo 1,7 iki 7,1 proc. populiacijos. Didžiausia šiomis ligomis sergančiųjų populiacija yra Afrikoje – dažnis varijuoja nuo 10,3 iki 16,4 procento [4,5,8].

Prognostiniai veiksniai. Be anksčiau minėtos genetinės predispozicijos, nustatyti prognostiniai veiksniai, leidžiantys prognozuoti tikimybę išsivystyti celiakijai, sergant 1 tipo CD. Remiantis literatūros šaltiniais, moteriška lytis (šansų santykis (ŠS) skirtingoje literatūroje varijuoja tarp 1,26 ir 3,19), nustatyta hipotirozė (ŠS varijuoja tarp 2,37 ir 6,4), amžius, kai buvo nustatytas 1 tipo CD (ŠS = 0,51, kai amžius >10 m. ir ŠS = 1,7, kai amžius <5 m.), žemesnis ūgis (ŠS 3,16), celiakijos anamnezė šeimoje (ŠS = 2,6) lemia didesnę celiakijos išsivystymo tikimybę [4,9–13]. Nustatyta, jog sunkesnės celiakijos simptomatikos pasireiškimas bei jaunesnis amžius, kai buvo nustatytas 1 tipo CD, buvo reikšmingi veiksniai, leidžiantys prognozuoti teigiamus celiakijos serologinių tyrimų rezultatus [9].

Diagnostika. 1 tipo CD diagnozė nustatoma atlikus įprastinį glikemijos tyrimą ar, pasireiškus ligos simptomams, – gliukozės tolerancijos mėginį. Patvirtinti diagnozę bei nustatyti CD tipą atliekami autoantikūnų tyrimai (anti-IA2, anti-GAD 65, ICA) [6]. Bendrojoje populiacijoje tyrimai dėl celiakijos atliekami tik pasireiškus klinikiniams ligos simptomams: malabsorbcijai, svorio kritimui, dažnai pasikartojantiems pilvo skausmams bei viduriavimui, nenustatytos kilmės geležies stokos anemijai. Nustatant diagnozę, atliekami serologiniai tyrimai: ieškoma aTG2, EmA ir aDGP autoantikūnų. Nors jautriausias ir specifiskiausias tyrimas yra EmA paieška, tačiau, dėl techninio tyrimo sudėtingumo, pasaulyje kaip kontrolinis tyrimas atliekamas aTG2 nustatymas kraujyje. Jis tiesiogiai koreliuoja su celiakijos pasireiškimo tikimybe – kuo didesnis aTG2 titras, tuo didesnė celiakijos tikimybė [7,14]. Tyrimai turi būti atliekami pacientams nesilaikant begliutenės dietos. Celiakijos diagnostikos aukso standartu laikoma plonųjų žarnų gaurelių biopsija ir biopato histologinis ištyrimas, ypač tais atvejais, kai nustatomi žemi serologinių tyrimų titrai, tačiau yra aiški ligos simptomatika [14].

Kol kas nėra bendrosios nuomonės, kada dėl celiakijos reikia tirti pacientus, sergančius 1 tipo CD. Remiantis Tarptautinės diabeto federacijos (IDF, angl. International Federation of Diabetes) gairėmis, pediatriinius pacientus rekomen-

duojama tirti iš karto nustačius 1 tipo CD diagnozę ir kas 5 metus, jei nepasireiškia klinikiniai celiakijos simptomai, tačiau Kanados diabeto asociacijos bei Amerikos gastroenterologijos žurnalo paskelbtose klinikinėse rekomendacijose siūloma diabetu sergančius vaikus ir suaugusiuosius tirti tik esant simptomatikai [1,15,16]. Remiantis 2015 metais A. Pham-Short ir kitų mokslininkų atlikta 457 studijų sisteminė literatūros analize, dažniausiai (79% tiriamųjų) celiakija buvo nustatyta per 5 metus, 16 proc. tarp 5 – 10 metų, 5 proc. praėjus > 10 metų po 1 tipo CD diagnozavimo [9]. Pastebėta, jog, sergant 1 tipo CD, randami reikšmingai žemesni autoantikūnų titrai nei bendrojoje populiacijoje, todėl diagnozės patvirtinimui rekomenduojama atlikti gaurelių biopsiją, nors simptomatika ir nėra stipriai išreikšta ar stebimi žemi serologiniai titrai [9,17,18].

Celiakijos ir 1 tipo CD koreliacijos reikšmė klinikai. Celiakijos simptomatika sergant 1 tipo CD dažnai yra nežymi ir mažai pastebima bei pasireiškia bendrojoje populiacijoje įprastiniais simptomais. Literatūros duomenimis, 1 tipo CD ir celiakija sergančiųjų populiacijoje dažniau pastebimi ryškūs kaulų mineralizacijos sutrikimai bei folinės rūgšties ar geležies stokos anemijos, lyginant su 1 tipo CD pacientais, nesergančiais celiakija [3,5,19,20]. Negydant celiakijos, stebima bloga glikemijos kontrolė, dažnesnė hipoglikemija, mažesnis didelio tankio cholesterolio (DTL) kiekis kraujyje bei didesnė širdies ir kraujagyslių ligų rizika. Be to, didėja diabeto komplikacijų rizika jaunesniame amžiuje. Remiantis nagrinėta literatūra, rizika išsivystyti retinopatijai yra 1,263[95% CI 1,078 – 1,481], o nefropatijai – 1,359[1,228 – 1,504] didesnė sergant 1 tipo CD ir celiakija, lyginant su sergančiais tik CD [3,5,6,10].

Gydymas. Pagrindinis celiakijos gydymo būdas yra begliutenė dieta. Svarstoma, koks mažiausias gliuteno kiekis galėtų būti vartojamas nesukeliant ligos simptomatikos, tačiau bendrosios nuomonės kol kas nėra. Literatūroje aprašytuose tyrimuose rasta, jog gliutenas sukelia hiperergines reakcijas ne tik sergant celiakija, bet ir 1 tipo CD. Lyginant su sveikųjų populiacija, sergančiųjų 1 tipo CD rasta reikšmingai aktyvesnė T limfocitų proliferacija ir pro-uždegiminių citokinų gamyba [20]. Dieta, kaip gydymo būdas, rekomenduojama ir sergantiesiems celiakija kartu su 1 tipo CD, tačiau esant nekoreguojamai celiakijai, dalis maisto medžiagų neabsorbuotos pašalinamos iš organizmo. Taikant begliutenę dietą, didėja absorbuojamų medžiagų kiekis, todėl didėja ir insulino poreikis. Dėl tos priežasties besilaikantys šios dietos turi būti prižiūrimi gydytojų endokrinologo ir dietologo [21].

Nagrinėjant begliutenės dietos poveikį pacientams, sergantiems simptomine celiakija ir gerai kontroliuojamu 1 tipo CD, nustatytas teigiamas poveikis įvairiems veiks-

niams: didėja DTL cholesterolio kiekis, reikšmingai mažėja hipoglikemijų skaičius, HbA1c sumažėja 0,73 procento. Begliutenės dietos taikymas nesant celiakijos simptomų yra kontroversiškas [6,22,23].

Išvados

Įvairiose šalyse atlikti tyrimai patvirtina didesnę celiakijos dažnį tarp sergančiųjų 1 tipo CD, lyginant su sveikąja populiacija. Kadangi sergantiesiems abiem ligomis dažniau pasireiškia besimptomė celiakijos forma, rekomenduojama celiakiją tirti visiems pacientams, sergantiems 1 tipo CD, o nustačius ligą, taikyti daugiadisciplininę priežiūrą.

Literatūra

- Rubio-Tapia A, Hill I, Kelly C, Calderwood A, Murray J. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *American Journal Gastroenterology* 2013;108(5):656-676. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.79>
- Kahaly G, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity - the genetic link. *Autoimmunity Reviews* 2018;17(12):1169-1175. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.05.013>
- DeMelo E, McDonald C, Saibil F, Marcon M, Mahmud F. Celiac disease and type 1 diabetes in adults: is this a high-risk group for screening? *Canadian Journal Diabetes* 2015;39(6):513-519. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2015.06.006>
- Craig M, Prinz N, Boyle C, Campbell F, Jones T, Hofer S et al. Prevalence of celiac disease in 52,721 youth with type 1 diabetes: international comparison across three continents. *Diabetes Care* 2017;40(8):1034-1040. <https://doi.org/10.2337/dc16-2508>
- Simmons K, McFann K, Taki I, Liu E, Klingensmith G, Rewers M et al. Reduced bone mineral density is associated with celiac disease autoimmunity in children with type 1 diabetes. *Journal Pediatrics* 2016;169:44-48.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.10.024>
- Cohn A, Sofia A, Kupfer S. Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Current Diabetes Reports* 2014;14(8). <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0517-x>
- Kaur N, Bhadada S, Minz R, Dayal D, Kochhar R. Interplay between type 1 diabetes mellitus and celiac disease: implications in treatment. *Digestive Diseases* 2018;36(6):399-408. <https://doi.org/10.1159/000488670>
- Velasco-Benítez C, Ruíz-Extremera Á, Matallana-Rhoades I A, Giraldo-Lora S, Ortiz-Rivera C. Prevalence of markers of celiac disease in Colombian children with diabetes mellitus type 1. *Colombia Medica* 2018;273-279. <https://doi.org/10.25100/cm.v49i4.3650>
- Pham-Short A, Donaghue K, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig M. Screening for celiac disease in type 1 diabetes: a systematic review. *Pediatrics* 2015;136(1):e170-e176. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2883>
- Vajravelu M, Keren R, Weber D, Verma R, De León D, Denburg M. Incidence and risk of celiac disease after type 1 diabetes: a population-based cohort study using the health improvement network database. *Pediatric Diabetes* 2018;19(8):1422-1428. <https://doi.org/10.1111/pedi.12770>
- Seth A, Singh P, Kumar P, Sajjan S. Coexistence of celiac disease & type 1 diabetes mellitus in children. *Indian Journal Medical Research* 2017;145(1):28. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_199_15
- Serena G, Camhi S, Sturgeon C, Yan S, Fasano A. The role of gluten in celiac disease and type 1 diabetes. *Nutrients* 2015;7(9):7143-7162. <https://doi.org/10.3390/nu7095329>
- Parkkola A, Härkönen T, Ryhänen S, Uibo R, Ilonen J, Knip M. Transglutaminase antibodies and celiac disease in children with type 1 diabetes and in their family members. *Pediatric Diabetes* 2017;19(2):305-313. <https://doi.org/10.1111/pedi.12563>
- Garg K, Gupta R. What a practitioner needs to know about celiac disease? *Indian Journal Pediatrics* 2014;82(2):145-151. <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1544-y>
- International Diabetes Federation. Other complications and associated conditions. *Global IDF/ISPAD guidelines for diabetes in childhood and adolescence*. 2011:124-8.
- Wherrett D, Hout C, Mitchell B, Pacaud D. Type 1 diabetes in children and adolescents. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S153-62. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2013.01.042>
- Thong E, Wong P, Dev A, Ebeling P, Teede H, Milat F. Increased prevalence of fracture and hypoglycaemia in young adults with concomitant type 1 diabetes mellitus and coeliac disease. *Clinical Endocrinology* 2017;88(1):37-43. <https://doi.org/10.1111/cen.13488>
- Lewandowska K, Ciepiela O, Szypowska A, Wyhowski J, Głodkowska-Mrówka E, Popko K et al. Celiac antibodies in children with type 1 diabetes - a diagnostic validation study. *Autoimmunity* 2018;51(2):81-88. <https://doi.org/10.1080/08916934.2018.1427226>
- Odeh R, Alassaf A, Gharaibeh L, Ibrahim S, Khadair Ahmad F, Ajlouni K. Prevalence of celiac disease and celiac-related antibody status in pediatric patients with type 1 diabetes in Jordan. *Endocrine Connections* 2019;8(6):780-787. <https://doi.org/10.1530/EC-19-0146>
- Rohrer T, Wolf J, Liptay S, Zimmer K, Fröhlich-Reiterer E, Scheuing N et al. Microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes and celiac disease: a multicenter longitudinal analysis of 56,514 patients from the German-Austrian DPV database. *Diabetes Care* 2015;38(5):801-807. <https://doi.org/10.2337/dc14-0683>

21. Kaur P, Agarwala A, Makharia G, Bhatnagar S, Tandon N. Effect of gluten free diet on metabolic control and anthropometric parameters in type 1 diabetes with subclinical celiac disease: a randomized controlled trial. *Endocrine Practice* 2020. <https://doi.org/10.4158/EP-2019-0479>
22. Srivastava A, Chaturvedi S, Dabadghao P, Mathias A, Shukla U, Singh U et al. Prevalence of celiac disease in Indian children with type 1 diabetes. *Indian Journal of Gastroenterology* 2016;35(5):372-378. <https://doi.org/10.1007/s12664-016-0692-6>
23. Egner W, Shrimpton A, Sargur R, Patel D, Swallow K. ESPGHAN guidance on coeliac disease 2012. *Journal Pediatric Gastroenterology Nutrition* 2012;55(6):733-735. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31826531f6>

ASSOCIATION BETWEEN CELIAC DISEASE AND TYPE 1 DIABETES MELLITUS: LITERATURE REVIEW

K. Antanavičiūtė, R. Šarkūnaitė

Keywords: Celiac disease and type 1 diabetes, co-existence, prevalence, treatment, glutenfree diet.

Summary

Celiac disease is an autoimmune disease that primarily affects small intestine, related with Th – 1 lymphocytes hyperreaction to protein called gliadin that is found in wheat, rye and barley which causes villous atrophy, crypt hyperplasia and malabsorption. It has been found that people with celiac disease are prone to have Type 1

Diabetes Mellitus (DM), because both diseases are based on similar genetic origin. Prevalence of celiac disease among Type 1 DM patients in the world is from 5 to 16 times higher compared to an overall population. Celiac disease is usually asymptomatic in patients with Type 1 DM, but, if celiac disease is treated improperly, there is a higher risk of poor glycemic control, cardiovascular diseases and there is a greater risk for diabetes complications at younger age. Currently the common ground in diagnosing and treating celiac disease within Type 1 DM patients is still not reached. Celiac disease treatment is a lifelong gluten-free diet and this treatment is also recommended for patients with these co-existing diseases, but patients with type 1 DM have to be supervised by dietary and endocrinology professionals.

Aim: to analyse the association between celiac disease and Type 1 Diabetes Mellitus described in various scientific literature.

Methods: the review of literature was conducted using the PubMed, ScienceDirect and selecting publications investigating celiac disease and Type 1 Diabetes Mellitus. A total of 23 articles were selected and analyzed.

Results: studies confirmed the prevalence of celiac disease is higher in patients with Type 1 Diabetes Mellitus compared with general population.

Correspondence to: kamile.antanaviciute@gmail.com

Gauta 2021-04-22